

THESIS

MUNICH

1965

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

DER WIRKUNGSABBAU IM SERUM
NACH INTRAVENÖSEN
THIOBARBITURATNARKOSEN
BEIM MENSCHEN

(Vergleich von Thiopental
und Thiobutabarbital)

Werner Jaud



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof.Dr.med.Fritz Holle

DER WIRKUNGSABBAU IM SERUM NACH INTRAVENÖSEN
THIOBARBITURATNARKOSEN BEIM MENSCHEN
(VERGLEICH VON THIOPENTAL UND THIOBUTABARBITAL)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Werner Jaud

aus

München

München 1965

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Dr.med.A.Doenicke
Mitberichterstatter: Prof.Dr.med.F.Holle
Dekan: Prof. Dr. med. R. Zenker

Tag der mündlichen Prüfung: 12. 10. 1965

DECLARATION

I, the undersigned, do hereby declare that the following

is a true and correct copy of the

original as shown to me by the undersigned.

I, the undersigned, do hereby declare that the following

is a true and correct copy of the original as shown to me by the undersigned.

I, the undersigned, do hereby declare that the following

is a true and correct copy of the original as shown to me by the undersigned.

I, the undersigned, do hereby declare that the following

is a true and correct copy of the original as shown to me by the undersigned.

I, the undersigned, do hereby declare that the following

Meiner Mutter gewidmet

I, the undersigned, do hereby declare that the following

I, the undersigned, do hereby declare that the following

I, the undersigned, do hereby declare that the following

I, the undersigned, do hereby declare that the following

I, the undersigned, do hereby declare that the following

I, the undersigned, do hereby declare that the following

I, the undersigned, do hereby declare that the following

I, the undersigned, do hereby declare that the following

G l i e d e r u n g

- I. Einleitung: 1) Kurze Geschichte der Thiobarbiturate
2) Abbau der Thiobarbiturate
- II. Methodik: Einteilung und Durchführung der Versuche
- III. Bestimmung der Thiobarbiturate im Serum
- IV. Ergebnisse: 1) Werte der Serumkonzentrationen, Mittelwerte mit Desulfurierungsprodukten und Mittelwertskurve
 - a) nach 250 mg Thiopental bzw. Thiobutabarbital intravenös
 - b) nach 500 mg Thiopental bzw. Thiobutabarbital intravenös
 - c) nach 1000 mg Thiopental bzw. Thiobutabarbital intravenös
 - d) nach 500 mg Thiopental bzw. Thiopental + Halo-
than
 - e) nach 500 mg Thiopental bzw. Thiopental nach
vorheriger vierzehntägiger Einnahme eines
barbituratfreien Schlafmittels
 - f) Schlafzeiten
- 2) prozentualer Thiobarbituratabfall im Serum
nach 500 mg i.v.
- V. Diskussion der Ergebnisse:
 - 1) Erklärung des Verlaufs der Serumkonzentration
und Vergleich der Serumkonzentrationen von Thio-
pental und Thiobutabarbital
 - 2) Einfluß von Halothan auf die Thiopental-Serum-
konzentration
 - 3) Beeinflussung der Thiopental-Serumkonzentration
durch vorherige vierzehntägige Einnahme eines
barbituratfreien Schlafmittels
 - 4) Desulfurierung
- VI. Zusammenfassung:
- VII. Literaturangabe:

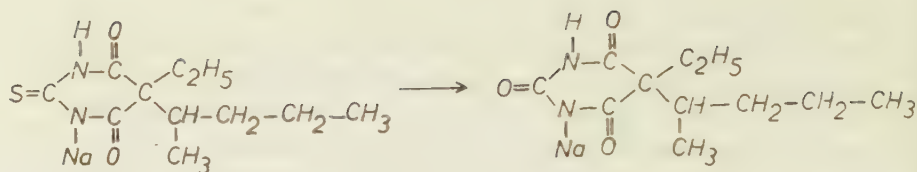
- I. Die intravenöse Narkose hat besonders seit den Arbeiten von Weese (1931 - 1933) [57], die zur Entwicklung des N-Methylbarbiturates Evipan führten, umfangreiche Anwendung gefunden. Wenig später führte Lundy [33] das Thiobarbiturat Thiopental (Pentothal[®])¹ in die Praxis der chirurgischen Kliniken ein. Damit war der Schritt zu den sogenannten Kurznarkotika getan, d.h. zu Stoffen, die bei kurzen operativen Eingriffen während des Injizierens bereits narkotisch wirksam sind und nur kurze Wirkungsdauer haben. Diese Wirkungsdauer kann grundsätzlich durch folgende Vorgänge bestimmt sein:
- 1) durch den Abbau des Mittels in unwirksame Substanzen und
 - 2) durch die Bindung des Mittels an Protein oder Fett, wodurch seine narkotische Wirksamkeit ebenfalls verloren geht.

Die allgemeinen Grundsätze, nach denen sich der Abbau von Thiobarbituraten vollzieht, sind aus Übersichtsarbeiten von Maynert und van Dyke [34], Raventos [40] und Richards und Taylor [48] bekannt. Danach gibt es folgende Wege:

- a) die Desulfurierung im Austausch gegen Sauerstoff
- b) die sogenannte Seitenkettenoxydation

zu a) Bereits 1942 wurde von Gad [24] für das einfachste Thiobarbiturat, die Diaethylthiobarbitursäure, eine Desulfurierung zu Barbitat festgestellt. Im Jahre 1951 untersuchten Taylor und Mitarb. [55] den Abbau von Thiopental durch die Verfolgung des radioaktiv markierten Schwefelatoms. Sie konnten dabei zwölf radioaktive Verbindungen im Urin eines mit Thiopental narkotisierten Affen feststellen. Die Umwandlung von Thiopental zu seinem Desulfurierungsprodukt, dem Pentobarbital, in Leberhomogenat von Ratten wurde zuerst von Winters 1955 bewiesen [59]. Erst 1956 konnten Soehring und Dietz [52] beim Menschen durch Papierchromatographie Pentobarbital im Urin als Stoffwechselprodukt von Thiopental nachweisen. Es entsteht also aus dem kurzwirkenden Thiopental das lang hypnotisch wirksame Pentobarbital:

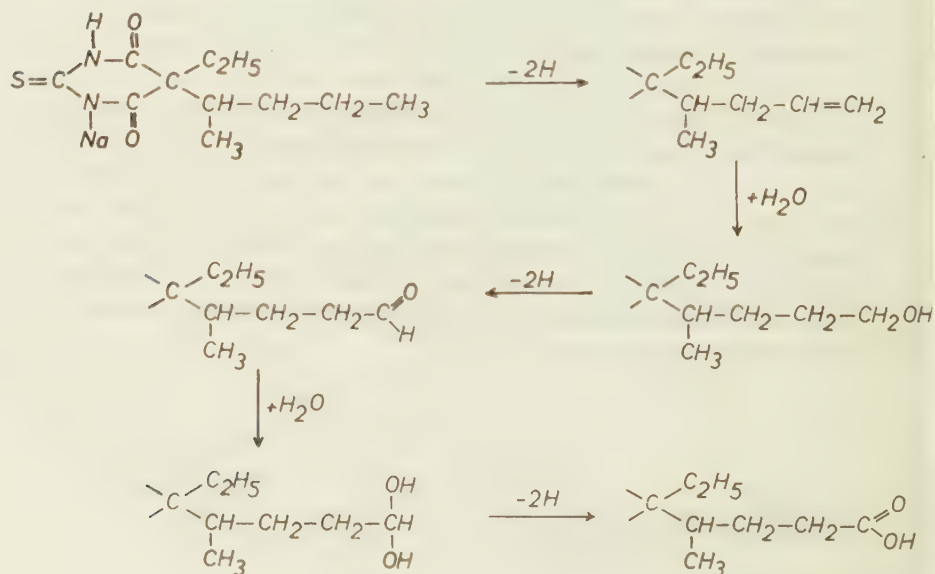
¹ Pentothal[®]: Fa. Abbot



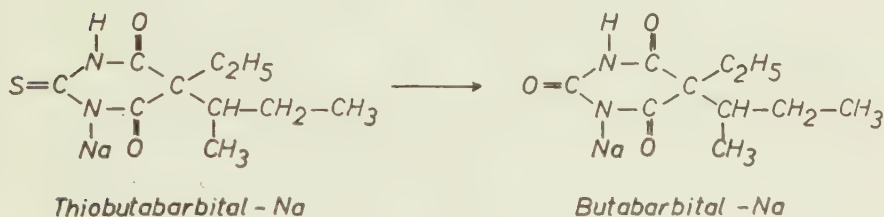
Thiopental - Na

Pentobarbital - Na

zu b) Brodie und Mitarb. [6] lieferten schon 1950 den ersten Beweis einer Seitenkettenoxydation von Thiopental. Sie fanden im Urin von Patienten, die mit Thiopental narkotisiert worden waren, die 5-äthyl-5-(1-methyl-3-carboxypropyl)-thiobarbitursäure. Diese Substanz ist hypnotisch unwirksam. Dietz und Soehring entdeckten 1957 noch zwei weitere Abbauprodukte mit Thiobarbiturat-Konfiguration, von denen eines einen Alkohol darstellt. Cooper und Brodie fanden jedoch 1957 in ihren Untersuchungen über die enzymatische Oxydation von Thiopental durch die Lebermikrosomen [15] die Carboxysäure als überwiegendes Seitenkettenoxydationsprodukt. Der chemische Vorgang läuft nach Brodie [8] folgendermaßen ab:



Seit 25 Jahren nun findet das Thiopental in der Praxis die breiteste Anwendung innerhalb der intravenösen Anaesthetika. Während dieser Zeit jedoch wurde nach noch besseren und kürzer wirkenden Narkotika gesucht; und im Jahre 1932 glaubten Horatz und Sturtzbecher [31] eines gefunden zu haben, indem sie das schon im Jahre 1935 von Tabern und Volzwiller [54] beschriebene Thiobutabarbital als Inactin[®] 1 in die Praxis einführten. Dieses Narkotikum ist dem Thiopental chemisch äußerst nahe verwandt: es unterscheidet sich nur dadurch, daß es eine Methylgruppe weniger in der Seitenkette besitzt. Demnach erfolgt auch der Abbau analog dem von Thiopental. 1957 fanden Dietz und Soehring [17] im Urin von Menschen nach Inactin-Narkose papierchromatographisch ein Abbauprodukt, das Butabarbital, das in Analogie zu Pentobarbital das Desulfurierungsprodukt von Thiobutabarbital darstellt:



Dieser Vorgang konnte auch von Frey 1959 bestätigt werden [21]. Inactin wird dabei über das starke Hypnotikum Butabarbital von langer Wirkungsdauer abgebaut, zeigt also ausgeprägte Nachwirkungen, während Thiopental, dessen Abbauprodukt Pentobarbital eine mäßig lange Wirkungsdauer hat, geringere Nachwirkungen zeigt [32].

Block und Ebigt [4] bewiesen beim Abbau des Thiobarbiturats das Vorkommen der Seitenkettenoxydation analog dem Abbau des Thiopentals.

Der weitere Abbau von Pentobarbital bzw. Butabarbital geht nach den klinischen und experimentellen Erfahrungen [35,36] nur sehr

1 Inactin[®]: Fa. Promonta

langsam vor sich.

Es wurden besonders von Barron und Dundee Versuche unternommen, die beiden Mittel Thiopental und Thiobutabarbital zu vergleichen [3,19,20] . Diese Arbeiten beschränken sich jedoch nur auf den Vergleich der Primärwirkung der Narkotika, ohne auf eventuell bestehende Nachwirkungen einzugehen. Die vorliegende Arbeit nun will dieser Forderung gerecht werden, indem die Serumkonzentrationen der beiden Mittel, und damit die pharmakologisch wirksamen Konzentrationen über 24 Stunden verglichen werden; und es soll versucht werden, den Verlauf dieser Konzentrationen zu erklären.

II. Methodik

Die Untersuchungen wurden an 28 freiwilligen Testpersonen (meist Studenten im Alter zwischen 20 und 25 Jahren) durchgeführt. Insgesamt wurden 74 Narkosen vorgenommen. Da sich die einzelnen Personen mindestens zwei-oder dreimal mit einem Zwischenraum von 4 bis 6 Wochen zwischen den Narkosen zur Verfügung stellten, wurden Fehler auf Grund biologischer Verschiedenheiten (wie Körpergewicht, Ernährungszustand, Kreislaufgröße, evtl. Leberschaden u.a.) von vorneherein ausgeschaltet. Es standen also für die vergleichenden Untersuchungen immer dieselben Personen zur Verfügung. Der Abstand von 4 bis 6 Wochen wurde gewählt, um eine Gewöhnung an die Thiobarbiturate auszuschließen, die eine Beschleunigung des Abbaus und Adaptation des Zentralnervensystems bewirkt [42, 43, 44, 45, 46] .

Bei den Narkosen wurden Thiopental bzw. Thiobutabarbital und Thiopental in Verbindung mit dem Inhalationsnarkotikum Halothan gegeben. In einer vierten Gruppe erhielten die Versuchspersonen Thiopental, jedoch nach 14-tägiger Vorbehandlung mit einem barbituratfreien Schlafmittel (Rebuso[®]).

Die Anzahl der Versuche, die Dosis des verabreichten Thiobarbiturats und die Injektionsdauer sind aus folgender Tabelle zu entnehmen:

Thiobarbituratdosis i.v. in mg	Anzahl der Versuche				
	Thiopental (Gr I)	Thiobutabarb. (Gr II)	Thiop. + Haloth. (Gr III)	Thiop. n. Vorbeh. (Gr IV)	Gesamtzahl
250mg/1Min	6	5	5		16
500mg/2Min	17	12	8	7	44
1000mg/3Min	4	5	2		11

Tabelle 1

Halothan wurde in einer Konzentration von 1% am Ende der Injektionszeit 10 Minuten lang zugeführt, eine genaue Dosierung war durch einen Halothanverdampfer (VAPOR) gewährleistet.

Die Versuchspersonen stellten sich 24 Stunden lang zur Verfügung. Jeder Test begann morgens gegen 8 Uhr. Der Proband mußte nüchtern sein. Nach der Blutentnahme (10 ml) für die Bestimmung der Ausgangswerte wurden 0,5mg Atropin und 5 Minuten später das Thiobarbiturat gespritzt. Noch während der Injektion wurde am anderen Arm der Versuchsperson eine Dauerkantile gelegt.

Die weiteren Blutentnahmen von jeweils 10 ml erfolgten bei allen Versuchen zur gleichen Zeit und sind aus der folgenden Tabelle ersichtlich:

Thiobarbituratdosis	Blutentnahmen, gerechnet vom Injektionsbeginn													x = Alkoholgabe: 1/2 Ltr. Bier	
250mg	5Min	10'	20'	30'	1Std	2h	3h	4h	6h	8h			10h	x	12h
500/1000mg	5Min	10'	20'	30'	1Std	2h	3h	4h	6h	8h	12h	16h	23h	x	24h

Tabelle 2

Die einzelnen Blutproben wurden zentrifugiert und die dabei genommenen Seren zur Bestimmung des Thiobarbiturats und seines Desulfurierungsproduktes, des Barbiturats herangezogen.

III. Bestimmung des Thiobarbiturats

Die Konzentration des unveränderten Thiobarbiturats, sowie des Barbiturats im Serum wurde nach der von Goldbaum [26] angegebenen und von H.-H. Frey [23] praktisch angewandten Methode bestimmt:

T h i o b a r b i t u r a t :

1 ml Serum wurde mit 1 ml einer 1,5 M NaH Po -Lösung versetzt und im Scheidetrichter manuell 5 Minuten mit 50 ml Chloroform p.a. ausgeschüttelt. Die Chloroformphase wurde durch Filtration geklärt und in einem zweiten Scheidetrichter 5 Minuten manuell mit 4 ml 0,45 - NaOH extrahiert. Die wäßrige Phase wurde vom - Chloroform getrennt und zur photometrischen Bestimmung in der 1 cm-Quarzkuvette eines Beckman - DU - Spektralphotometers verwendet.

Als Maß für die Menge Thiobarbiturat wurde die Extinktionsdifferenz zwischen 305 und 325 m μ benutzt; hier stört etwa vorhandenes Barbiturat nicht. Wenn nur Thiobarbiturat vorhanden ist, ist dieser Extinktionsdifferenz eine etwas größere zwischen 255 und 305 m μ korreliert (Abb. 1, ausgezogene Kurve). War die im Experiment bestimmte Differenz 255/305 m μ nun geringer als nach der Differenz 305/325 m μ zu erwarten (Abb. 1, gestrichelter Verlauf), so entsprach die Strecke B der Menge Barbiturat in der Probe.

Gemessen wurde gegen den unmittelbar vor der Injektion des Thiobarbiturats abgenommenen Leerwert. Zum Ausgleich des bei der Filtration verlorengehenden Chloroform-Anteils wurde das Ergebnis mit dem Faktor 1,05 multipliziert.

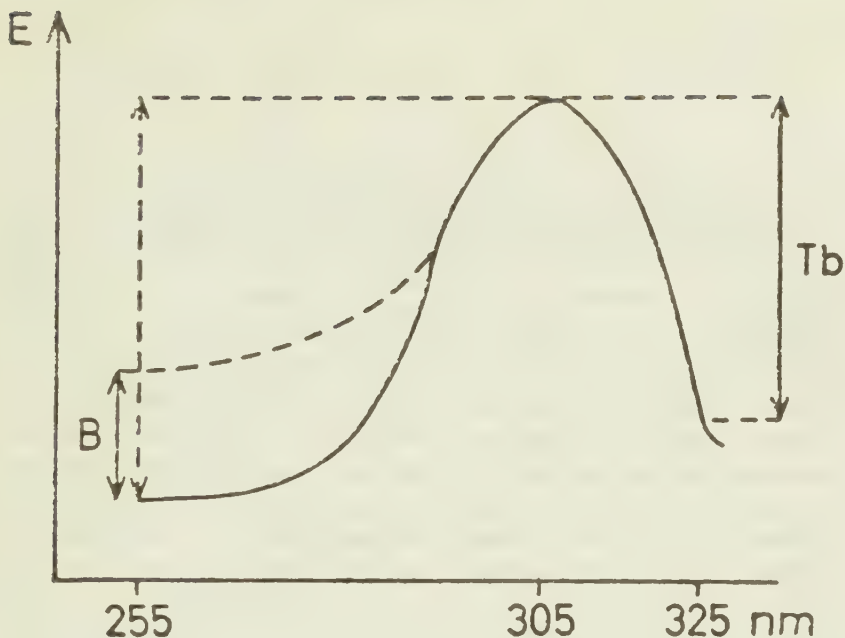


Abb. 1

Schema der photometrischen Bestimmung von nebeneinander vorliegendem Barbiturat und Thiobarbiturat

Barbiturate:

Wegen der geringen molaren Extinktion der Barbiturate werden hier 2 ml Serum mit 2 ml 1,5 M NaH PO-Lösung versetzt und 5 Minuten manuell mit 50 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die weitere Aufarbeitung wie bei Thiobarbituraten, gemessen wird bei 255 und 305 m μ . Die wie beim Thiobarbiturat um den Leerwert korrigierte Extinktionsdifferenz zwischen diesen Wellenlängen ist der Menge Barbiturat proportional.

IV. Ergebnisse

Thiobarbituralkonzentration im Serum nach 250 mg i.v. in µg/ml

Versuchspersonen (Vp)	a=Thiopental b=Thiobarbituralkombi- c=kombination a+Halothan	Minuten				Stunden							
		5	10	20	30	1	2	3	4	6	8	10	12
Vp 17	a Th.p.	6,15	3,3	4,2	4,4	4,65	2,7	2,5	1,1	—	0,65	0,7	0,15
	b Th.bb.	9,45	5,35	4,0	3,95	3,1	3,35	1,4	—	1,1	1,4	0,35	0,2
	c Th.p.+Haloth.	5,6	4,15	3,85	3,3	3,1	1,55	1,55	1,9	1,05	0,8	0,95	0,15
Vp 20	a Th.p.	—	—	7,4	0	0	0	2,4	0	0	0,25	0	0
	b Th.bb.	—	3,0	2,7	—	1,25	1,4	1,25	1,15	1,05	0,1	0,25	0,65
Vp 21	a Th.p.	—	—	—	0	—	—	—	—	0	0	2,85	0,1
	b Th.bb.	4,0	4,7	4,7	5,8	3,55	2,35	0,7	0,3	0	1,0	0	0
	c Th.p.+Haloth.	7,05	5,1	3,95	4,35	2,3	1,4	1,8	1,45	0,45	0,9	0,6	0,8
Vp 26	a Th.p.	7,15	4,2	3,25	2,35	1,25	1,3	0	0	0,7	0	0	0,2
	b Th.bb.	13,1	5,25	4,05	4,5	3,1	5,4	2,55	1,7	0,95	0,8	0,3	2,15
	c Th.p.+Haloth.	5,35	6,0	4,45	3,25	1,05	1,4	0,8	2,55	0,25	0,3	0,3	0,2
Vp 27	a Th.p.	7,0	5,9	3,95	3,35	1,7	2,45	0,6	1,4	0,9	0,4	0	0
	b Th.bb.	4,7	4,45	5,0	5,05	3,65	2,8	2,25	2,9	2,4	2,25	1,7	1,4
	c Th.p.+Haloth.	6,55	5,3	3,45	3,05	2,55	0,7	0,9	1,7	0	0	0,35	0
Vp 28	a Th.p.	27,45	10,1	6,9	5,45	3,3	2,2	1,45	0,15	0	0,75	0,75	0,7
	c Th.p.+Haloth.	5,55	4,75	3,25	3,1	1,85	1,7	1,5	0,8	0,2	0,8	0,95	0,55

Tabelle 3

Desulfurierung von Thiobutabarbital 250 mg i.v.

Zeit	5'	10'	20'	30'	1h	2h	3h	4h	6h	8h	10h	12h
Thiobuta- barbital µg/ml	6,57 ±1,43	4,30 ±0,16	4,25 ±0,16	4,77 ±0,26	3,25 ±0,29	2,80 ±0,45	1,63 ±0,23	1,92 ±0,35	1,03 ±0,25	1,07 ±0,24	0,30 ±0,20	0,75 ±0,27
Versuch Nr.	Butabarbital µg/ml											
17 b					0							
20 b								3,5				
21 b										2,5		0,5
27 b		2				0						

Desulfurierung von Thiopental 250 mg i.v.

Zeit	5'	10'	20'	30'	1h	2h	3h	4h	6h	8h	10h	12h
Thio- pental µg/ml	6,21 ±0,41	5,87 ±1,01	4,57 ±0,54	2,45 ±0,52	2,49 ±0,43	2,03 ±0,18	1,39 ±0,29	0,31 ±0,17	0,39 ±0,21	0,32 ±0,09	0,36 ±0,33	0,11 ±0,07
Versuch Nr.	Pentobarbital µg/ml											
17a								0				
17c							4,5					
21a												2,5
26c						2,5						
27a				0				4				2
27c								2				
28a				2		4,5						

Tabelle 4

Mittelwerte und Desulfurierungsprodukte

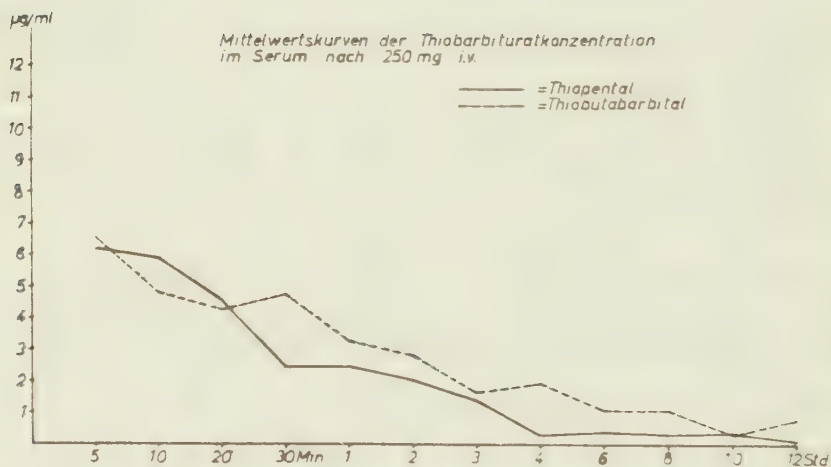


Abb. 2

Thiobarbituratkonzentration im Serum in µg/ml nach 500 mg iv.

Versuchs- personen (Vp)	a=Thiopental b=Thiobarbiturat c=Kombination a+Halothan	Minuten				Stunden											
		5	10	20	30	1	2	3	4	6	8	12	16	23	24		
Vp 1	a Thp.	—	—	—	—	—	6,8	5,5	4,25	1,85	0,05	0,05	—	0	0		
	b Th.b.b.	29,0	11,4	9,25	7,15	6,3	3,9	4,95	4,35	1,1	2,7	1,05	1,3	1,3	0		
Vp 2	a Thp.	—	—	8,35	—	6,2	5,1	4,15	3,25	2,25	0	1,35	—	—	0		
	b Th.b.b.	12,15	8,55	6,85	7,55	7,55	5,4	4,6	4,0	2,7	2,75	3,1	3,0	1,55	—		
	c Thbb+Haloth.	13,85	9,65	7,6	6,65	4,6	4,8	3,95	5,75	1,85	2,2	—	—	2,0	0,05		
Vp 3	a Thp.	—	9,85	6,45	7,0	7,8	5,05	3,4	3,95	2,4	1,95	0	0	0	0		
	b Th.bb	21,15	12,35	10,7	10,45	9,7	8,05	6,65	3,05	3,4	2,6	3,0	1,7	2,45	1,4		
	c Thp+Albumin	17,4	11,4	—	8,65	7,15	5,2	3,55	3,05	0,45	0	0	0	0	0		
Vp 4	a Thp.	15,2	8,95	8,25	—	5,95	2,9	2,35	—	1,2	1,25	0,8	0	0,7	0,8		
	c Th.p.+Haloth.	8,2	6,0	6,5	3,4	3,4	1,2	0	0	0	0	0	0	0	0		
Vp 5	a Th.p.	13,4	9,25	5,15	5,15	3,55	0,75	0	0	0,5	3,05	2,8	0	0	0		
	c Thp.+N ₂ O	19,8	2,65	1,5	0,15	0,3	0,2	0	0	0	0	0	0	0	0		
Vp 6	a Thp.	12,45	10,25	9,55	8,05	6,5	4,15	3,35	2,45	3,95	2,4	2,4	2,35	3,9	0,7		
	b Th.bb	32,1	16,85	12,45	11,85	10,1	6,15	3,4	2,65	3,35	4,25	3,75	4,55	4,05	2,45		
Vp 7	a Thp.	13,8	7,85	7,2	3,7	3,2	1,6	2,45	2,3	1,35	1,0	0,75	4,75	0,8	0,2		
	b Th.b.b.	21,0	9,0	—	5,45	5,6	1,15	5,2	5,15	3,0	1,45	1,65	1,35	1,45	0,75		
	c Thp.+Haloth.	—	—	20,55	11,8	12,65	3,5	1,4	0,65	0	1,45	0	0	0	0		
Vp 8	a Thp.	11,3	7,35	6,25	4,25	3,7	4,75	2,65	3,8	2,2	0,7	0,2	0,3	0,2	0,85		
	b Th.bb	19,3	12,8	8,75	7,45	4,9	2,8	2,4	2,9	1,2	1,3	1,25	1,1	0,25	0,4		
	c Thp.+Haloth	17,65	11,7	7,65	7,7	2,4	0,75	3,2	1,95	1,75	0,7	0,95	0,55	0,2	1,05		

Tabelle 5

Thiobarbituralkonzentration im Serum nach 500 mg i.v. in µg/ml

Versuchspersonen (Vp)	a=Thiopental b=Thiobutal- barbital c=Kombination a+Halothan	Minuten				Stunden													
		5	10	20	30	1	2	3	4	6	8	12	16	23	24				
Vp 9	a Thp.	26,75	18,3	13,1	10,75	—	4,45	3,4	2,65	3,5	2,85	3,9	0	0	0				
	b Thbb.	15,85	12,65	8,2	6,25	4,65	2,85	2,25	1,55	1,95	2,15	1,7	2,0	0,7	0,65				
Vp 10	a Thp.	18,1	10,45	6,4	5,35	1,45	1,0	0,4	0	0	0	0	0	0	0				
	b Thbb.	12,75	7,15	5,4	4,95	3,6	2,15	4,4	3,35	3,0	1,35	1,05	2,25	2,05	2,1				
	c Thp+Haloth.	13,85	9,05	5,45	5,2	4,25	4,65	4,1	3,45	2,55	2,55	5,45	4,2	3,45	1,5				
Vp 11	a Thp.	11,25	7,6	5,8	4,8	3,4	2,85	3,1	3,0	2,3	1,05	0,55	0,2	0,3	—				
	c Thp+Haloth.	7,9	5,35	4,05	2,1	2,45	2,15	0,4	3,9	0	0	0	—	—	3,35				
Vp 12	a Thp.	21,65	16,65	10,1	10,7	10,85	5,55	3,35	2,75	1,55	1,55	1,05	1,25	1,15	1,8				
	b Thbb.	36,8	13,65	9,0	7,85	6,95	5,35	3,65	3,0	3,15	1,95	1,8	2,55	2,5	1,65				
Vp 13	a Thp.	5,1	6,4	6,65	5,3	4,5	4,55	2,85	2,05	2,45	2,5	2,55	0,25	1,1	2,35				
	b Thbb.	10,3	7,95	6,05	3,85	2,95	3,25	3,25	1,75	1,1	0,7	1,8	1,05	1,05	0,7				
Vp 18	a Thp.	19,95	12,3	9,7	9,0	6,95	4,7	3,1	3,4	2,95	3,5	1,75	0	0,6	0,35				
	b Thbb.	20,65	10,6	15,65	9,05	6,8	5,35	4,65	—	4,0	3,5	2,8	1,7	1,35	3,5				
Vp 23	a Thp.	10,95	8,1	5,35	5,2	—	0,8	3,2	0	0,4	0	—	0,2	0	0				
	c Thp+Haloth.	9,25	7,2	5,75	3,6	3,25	2,05	1,55	1,15	0,45	0	0,2	0,35	0	0,35				
Vp 24	a Thp.	14,0	9,75	8,35	6,3	7,3	6,95	3,7	3,4	2,25	1,75	0,8	1,4	1,3	0,95				
	b Thbb.	20,05	12,45	10,15	10,45	8,0	7,05	7,8	6,1	4,65	4,2	3,1	1,85	1,6	1,85				
	c Thp+Haloth.	29,9	12,1	9,15	7,8	4,75	5,2	3,15	2,75	1,0	0,55	0,35	0,7	0,4	0,65				

Tabelle 6

Desulfurierung von Thiobutabarbital 500 mg i.v.

Zeit	5'	10'	20'	30'	1h	2h	3h	4h	6h	8h	12h	16h	23h	24h
Thiobutabarbital µg/ml	20,73 ± 1,85	11,26 ± 0,53	8,86 ± 0,65	7,69 ± 0,47	6,42 ± 0,43	4,45 ± 0,40	4,43 ± 0,32	3,44 ± 0,28	2,71 ± 0,22	2,40 ± 0,22	2,42 ± 0,17	2,03 ± 0,60	1,69 ± 0,61	1,40 ± 0,21
Versuch Nr.	Butabarbital µg/ml													
7b												3,5		
9b										2				1,5
10b									1,1					
12b							4			8		8,5		
13b			0											

Desulfurierung von Thiopental 500 mg i.v.

Zeit	5'	10'	20'	30'	1h	2h	3h	4h	6h	8h	12h	16h	23h	24h
Thiopental µg/ml	14,94 ± 0,94	10,30 ± 0,57	7,77 ± 0,37	6,00 ± 0,44	5,60 ± 0,41	4,06 ± 0,33	2,88 ± 0,20	2,53 ± 0,23	1,96 ± 0,17	1,36 ± 0,18	1,15 ± 0,19	0,40 ± 0,12	0,62 ± 0,17	0,50 ± 0,12
Versuch Nr.	Pentobarbital µg/ml													
2a														7
3a											3	5,5	3,5	2,5
3c														2,8
4a												0,8		3,5
4c										5,5				
5a													2,5	
6a														2
7c				0					5	2				
10c											4,5		6	
11a						4				1				
12a				4										
22a												2,5	5,9	
23a										1			2	4,5
24a									4			4,5		
24c														3

Tabelle 7

Mittelwerte und Desulfurierungsprodukte

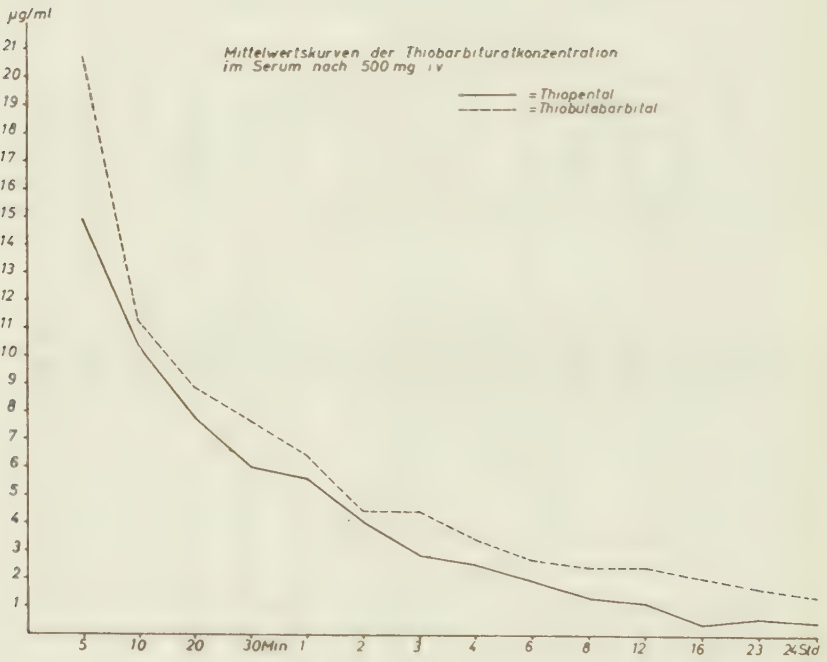


Abb. 3

Thiobarbituratkonzentration im Serum nach 1000 mg i.v. in µg/ml

Versuchspersonen (Vp)	a=Thiopental b=Thiobutal- barbital c=Kombination a+Halothan	Minuten				Stunden											
		5	10	20	30	1	2	3	4	6	8	12	16	23	24		
Vp 14	b Th.b.b.	33,7	29,2	16,1	14,0	15,65	13,5	10,8	9,05	9,45	—	4,75	3,05	2,05	0,25		
	c Th.b.b.+Haloth.	33,95	24,35	16,3	18,3	14,65	14,15	13,7	11,85	10,95	9,9	8,95	6,0	3,0	3,15		
Vp 15	a Th.p.	53,7	19,75	15,4	12,1	—	8,2	6,95	4,85	—	3,0	1,5	2,45	0,2	0		
	b Th.b.b.	27,6	24	18,5	17,9	14,2	11,4	9,5	9,2	7,3	6,4	6,0	3,5	3,2	2,6		
	c Th.p.+Haloth.	—	19,4	16,1	11,7	8,5	6,2	5,7	4,1	3,5	3,5	0,4	0	0,4	0,8		
Vp 18	a Th.p.	32,65	21,0	14,9	11,95	—	—	8,3	—	—	—	—	—	—	—		
	b Th.b.b.	38,6	26,35	19,45	18,85	—	—	10,1	10,4	8,65	8,6	6,05	5,35	3,7	3,2		
	c Th.p.+Haloth.	50,9	77,7	63,35	—	15,65	8,75	8,85	6,0	5,3	4,45	3,15	2,15	1,6	1,6		
Vp 19	a Th.p.	20,15	13,7	11,35	10,15	9,3	6,4	0,7	0,25	0,05	2,45	3,15	1,65	1,05	1,3		
	b Th.b.b.	48,65	25,8	16,7	14,25	12,65	10,8	9,45	8,85	10,5	6,0	4,3	3,1	1,75	1,8		
Vp 25	a Th.p.	45,4	27,6	18,35	14,65	12,35	8,25	7,75	7,05	9,2	4,3	2,5	2,55	1,9	2,0		
	b Th.b.b.	28,3	18,3	12,65	12,8	9,35	9,25	8,1	7,0	6,2	6,1	4,4	4,25	2,95	2,75		

Tabelle 8

Desulfurierung von Thiobutabarbital 1000 mg i.v.

Zeit	5	10'	20'	30'	1h	2h	3h	4h	6h	8h	12h	16h	23h	24h
Thiobuta- barbital µg/ml	35,79 ±3,52	22,96 ±1,28	16,22 ±0,94	15,95 ±0,94	12,96 ±0,90	11,23 ±0,59	9,28 ±0,28	8,84 ±0,46	8,16 ±0,62	6,27 ±0,09	5,19 ±0,32	4,05 ±0,33	2,90 ±0,28	2,59 ±0,20
Versuch Nr	Butabarbital µg/ml													
15b						4,5			5					
25b				0			7	4	7					

Desulfurierung von Thiopental 1000 mg i.v.

Zeit	5'	10'	20'	30'	1h	2h	3h	4h	6h	8h	12h	16h	23h	24h
Thio- pental µg/ml	37,97 ±3,75	20,51 ±1,91	15,00 ±0,96	12,11 ±0,63	10,82 ±1,01	7,61 ±0,41	5,92 ±1,12	4,05 ±0,94	4,62	3,25 ±0,37	2,38 ±0,25	2,21 ±0,19	1,05 ±0,33	1,10 ±0,39
Versuch Nr	Pentobarbital µg/ml													
15c		2												
19a												2,5		

Tabelle 9

Mittelwerte und Desulfurierungsprodukte

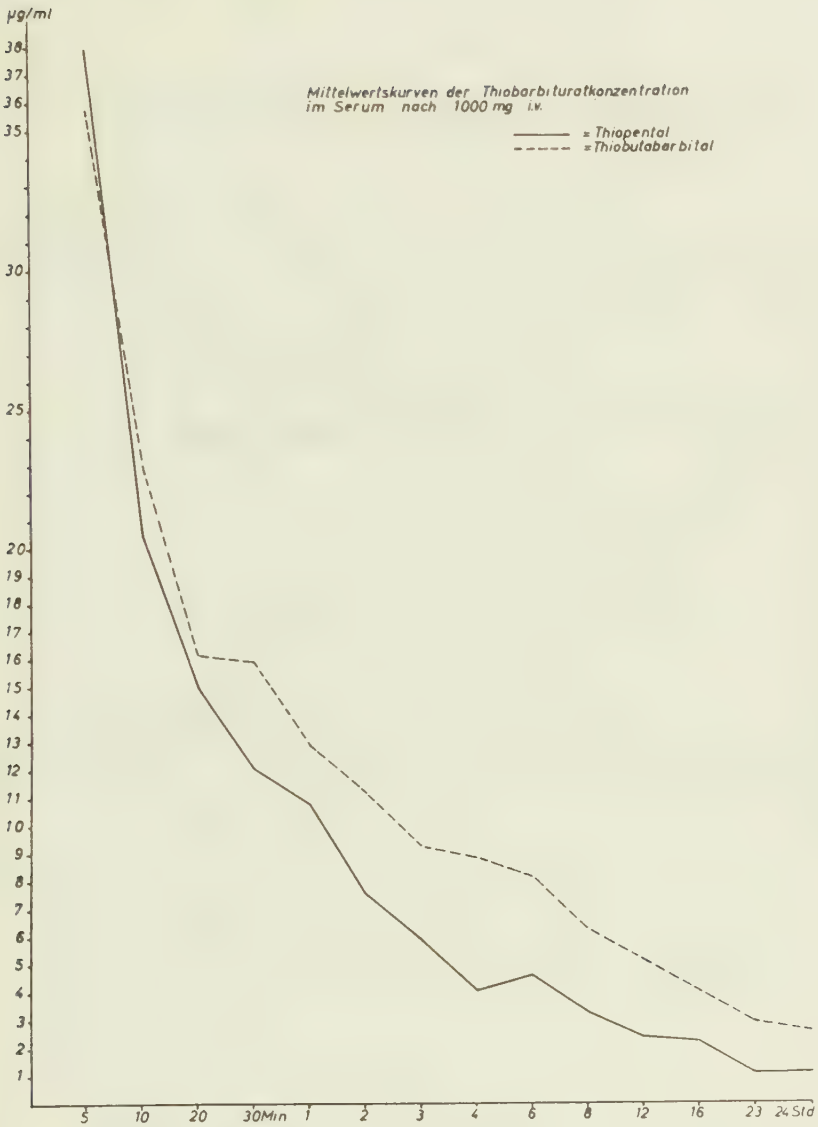
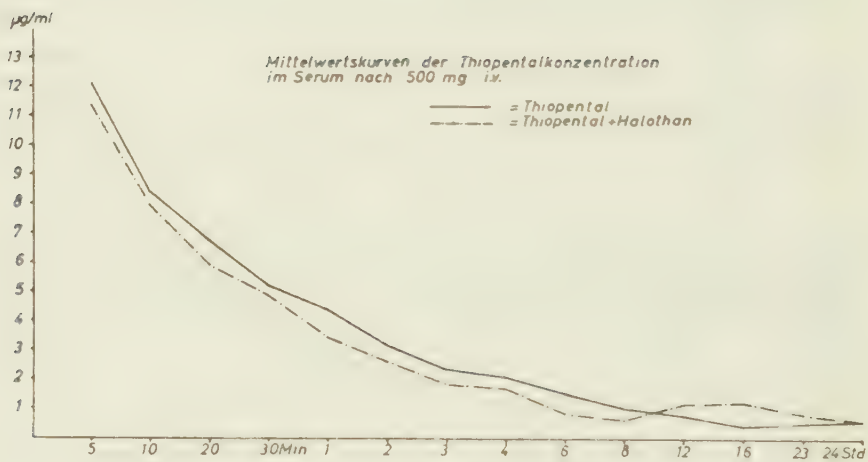


Abb. 4



Thiopentalkonzentration im Serum in $\mu\text{g/ml}$ nach 500 mg i.v. (a) ohne und (b) nach 10-tägiger Vorbehandlung mit einem barbituratfreien Schlafmittel

Versuchspersonen (Vp)	a=Thiopental ohne Vorbeh. b=Thiopental mit Vorbeh.	Minuten				Stunden											
		5	10	20	30	1	2	3	4	6	8	12	16	23	2		
Vp 2	a	—	—	8,35	—	6,2	5,1	4,15	3,25	2,25	0	1,35	—	—	0		
	b	13,85	10,0	9,75	5,9	4,05	1,95	2,35	2,15	1,5	1,1	0	0	0	0		
Vp 4	a	15,2	8,95	8,25	—	5,95	2,9	2,35	—	1,2	1,25	0,8	0	0,7	0,6	0	
	b	17,05	11,95	8,3	7,75	6,4	4,3	3,95	3,95	2,45	1,95	1,4	0,2	0	0,25		
Vp 5	a	13,4	9,25	5,15	5,15	3,55	0,75	0	0	0,5	3,05	2,8	0	0	0		
	b	6,5	4,3	4,2	—	2,35	2,4	2,35	2,15	1,55	1,3	1,1	0,05	1,1	—		
Vp 11	a	11,25	7,6	5,8	4,8	3,4	2,85	3,1	3,0	2,3	1,05	0,55	0,2	0,3	—		
	b	6,55	5,95	4,45	4,25	3,1	1,25	1,7	0,15	0,8	1,25	0,5	0,5	1,2	0,95		
Vp 16	a	19,95	12,3	9,7	9,0	6,95	4,7	3,1	3,4	2,95	3,5	1,75	0	0,6	0,35		
	b	10,1	11,95	8,15	5,7	4,25	3,25	3,9	3,3	3,1	1,2	0	0	0	0		
Vp 22	a	15,3	11,45	—	8,45	7,05	4,85	2,55	3,3	2,3	1,3	1,1	0	0	0,4		
	b	13,05	9,15	7,4	6,05	4,15	3,45	4,4	3,9	3,75	2,7	1,7	—	0,95	1,15		
Vp 23	a	10,95	8,1	5,35	5,2	—	0,8	3,2	0	0,4	0	—	0,2	0	0		
	b	4,7	8,15	10,85	8,85	7,7	4,3	3,65	—	0	0	0	0	0	0		

Tabelle 10

Desulfurierung von 500 mg Thiopental
a) ohne Vorbehandlung mit einem Schlafmittel

Zeit	5'	10'	20'	30'	1h	2h	3h	4h	6h	8h	12h	16h	23h	24h
Thiopental $\mu\text{g/ml}$	14,34	10,08	7,10	6,86	5,51	2,90	2,63	2,59	1,70	1,18	0,92	0,12	0,25	0,15
Versuch	Pentobarbital $\mu\text{g/ml}$													
2														20
4												0,8		35
5													2,5	
11						4,0				1,0				
22												2,5	5,9	
23										1,0			2,0	4,5

b) mit Vorbehandlung

Thiopental $\mu\text{g/ml}$	10,32	8,57	7,61	6,21	4,05	3,21	3,18	2,33	1,88	1,36	0,63	0,11	0,54	0,28
Versuch	Pentobarbital $\mu\text{g/ml}$													
11			2,0		3,0							1,0		
22							7,5	7,2						

Tabelle 11

Mittelwerte und Desulfurierungsprodukte

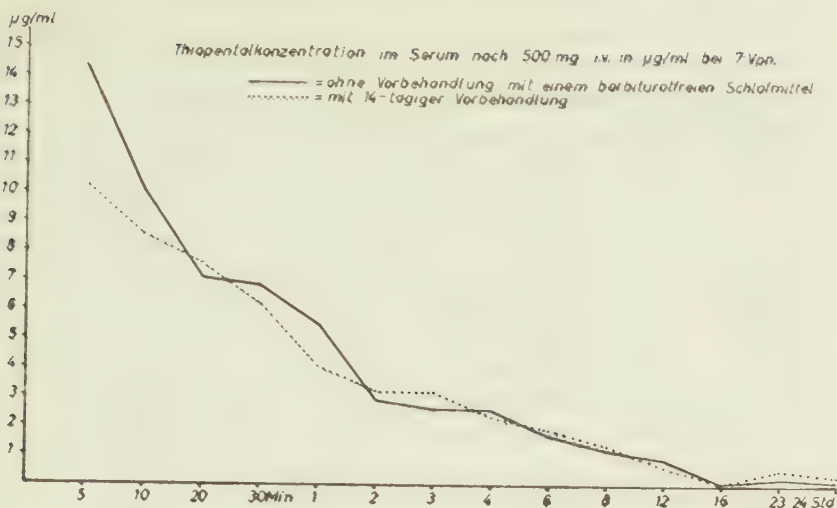


Abb. 6

Schlafzeiten nach intravenösen Thiobarbituratgaben

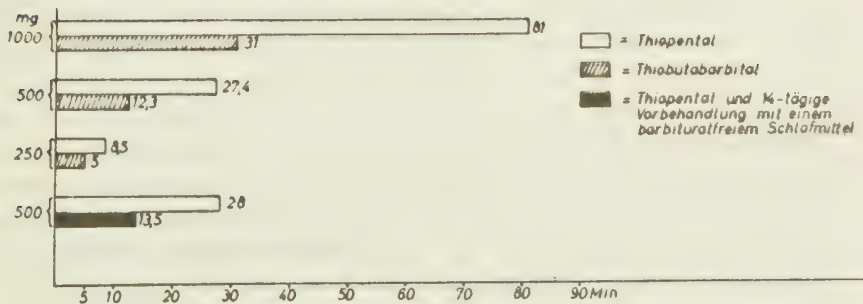


Abb. 7

Zeit nach Inj. beginn	Thiobutabarbital		Thiopental	
3'	87,6 %	1. Stunde	91 %	Phase 1
8'	5,7 %		2,8 %	
18'	1,5 %		1,5 %	
28'	0,7 %		1,1 %	
1h	0,8 %		0,2 %	Phase 2
2h	1,14 %		0,9 %	
3h	0,02 %		0,7 %	
4h	0,6 %		0,2 %	
6h	0,4 %		0,3 %	
8h	0,2 %		0,4 %	Phase 3
12h	0 %		0,1 %	
16h	0,2 %		0,4 %	
23h	0,2 %		- 0,1 %	
24h	0,2 %		0,1 %	

Tabelle 12

Prozentualer Thiobarbituratabfall
im Serum nach 500 mg i.v.

V. Diskussion

1) Wie man aus dem Kurvenverlauf (Abb. 2,3,4) sieht, fällt die Serumkonzentration von Thiobarbiturat schon in den ersten 10 bis 15 Minuten von einem hohen Ausgangswert sehr schnell ab (um ca. 95%, siehe Tab.12), um danach viel langsamer weiter abzusinken.

Vor 1950 gab es dafür eine verwirrende Erklärung. Es wurde irrtümlicherweise angenommen, daß dies auf den schnellen Abbau des Thiobarbiturats zurückzuführen sei. Und damit glaubte man die Deutung der "Ultrakurzwirkung" gefunden zu haben [29] . Jedoch konnten Brodie und Mitarbeiter 1950 beweisen, daß die Thioverbindungen beim Hund und auch beim Menschen sehr langsam entgiftet werden [6,7,9,8] . Die nur kurz anhaltende Wirkung dieser S-haltigen Barbitursäuren brachten sie mit der besonders guten Fettlöslichkeit dieser Substanzen in Verbindung. (Thiopental z.B. ist nämlich sechsmal höher lipoid-als wasserlöslich [6,16] .) Sie schlossen, daß diese Substanzen ultrakurzwirkend sind, nicht weil sie im Körper schnell abgebaut werden, sondern weil sie schnell im Fett gespeichert werden. Dadurch angeregt, versuchten mehrere Autoren über die Änderung der Thiopental-Schlafzeit mit dem Wechsel an Körperfett zu berichten [30,1] . Versuche von Price und Block und Ebelt [39,38,5] ergaben, daß die Narkosephase eines Thiobarbiturats in keinen engen Zusammenhang mit dessen Aufnahme in das Körperfett gebracht werden kann. Die Aufnahme des Thiobarbiturats in das Fett erfolgt schon allein durch die spärliche Durchblutung sehr viel langsamer als daß es von entscheidender Bedeutung für den ersten, schnellen Konzentrationsabfall im Serum sein könnte. Plough und Mitarbeiter [37] und kurz darauf Goldstein und Aronow [28] zeigten, daß dieser Abfall das Ergebnis einer schnellen Verteilung des Thiopentals in die nicht fettenthaltenden Gewebe des Körpers ist. Price und Mitarbeiter unterstützten diese Arbeiten durch den Befund, daß innerhalb einer Minute nach der Injektion das Blut 90% der ursprünglichen Dosis hauptsächlich an das Zentralnervensystem, Herz, Leber und andere gut durchblutete Organe abgegeben hat [39]. Das Fett spielt also erst im weiteren Verlauf, d.h. in den nächsten Stunden nach der Narkosephase für die Serumkonzentration eine Rolle. Schon Brodie und Mitarbeiter [6] zeigten, daß das Fett von mit Thiopental narkotisierten Hunden erst 2 1/2 Stunden nach der Injektion 75% der Gesamtdosis enthielt. Shideman [51] fand im Fett von Patienten 1 1/2 - 2 1/2 Stunden nach einer Thiopentalnarkose ein Maximum an Thiopentalgehalt, und nach Plough [37] erreicht das Verhältnis der Thiopentalkonzentration im Fett zur Konzentration im Serum bei Hunden sein Maximum von 8 : 1 erst zwei bis sechs Stunden nach der Injektion.

... und dieser Befunde ... Serumkonzentrations-Kurve ...

- 1) ein schneller Abfall ...
- 2) ein viel langsamerer Abfall über einige Stunden, hervorgerufen durch den Verlust des größten Teils des Thiobarbiturats in die Fettdepots;
- 3) ein noch langsamerer Abfall über viele Stunden, bedingt durch die Abgabe und den Abbau des Mittels.

Die Gegenüberstellung des Verlaufs der Serumkonzentrationen erbrachte bei allen drei Fällen (250 mg, 500 mg und 1000 mg) der Gruppe I und II eine signifikant höhere Thiobarbiturat-Konzentration, und zwar über die ganze Versuchsdauer von 24 Stunden [500 mg : nach 3,8,12,16,23 Stunden $p < 0,05$].

Woher kommt es nun, daß das Thiobarbiturat im Vergleich zu Thiopental eine kürzere Primärwirkung hat (siehe Schlafzeiten Abb. 8), und im Serum eine höhere Konzentration zeigt? Wie früher erläutert, ist für eine Kurznarkose die Verteilung des Narkotikums im Organismus für das rasche Erwachen verantwortlich. Infolge der stärkeren Hirndurchblutung gegenüber der Blutversorgung von Muskulatur und Gewebe erreicht das Mittel seine maximalen Konzentrationen im Gehirn binnen weniger Minuten; jedoch nimmt die Konzentration im Gehirn infolge der Ausbreitung des Narkotikums in den übrigen Geweben rasch wieder ab. Die Geschwindigkeit des Narkose-Eintritts ist abhängig vom sog. Verteilungskoeffizienten, d.h. vom Verhältnis von Löslichkeit im Fett zur Löslichkeit in Wasser (=Blut). Je größer der Verteilungs-Koeffizient, d.h. je höher die Lipoidlöslichkeit ist, desto rascher wird die Narkose eintreten und desto langsamer wird sie abklingen. Ist jedoch der Koeffizient klein, d.h. die Löslichkeit in den Lipoiden nicht viel besser als die in Blut, dann werden diese Narkotika sehr rasch zurückströmen, so daß in wenigen Minuten das Bewußtsein zurückkehrt. Die 3-fach höhere Lipoidlöslichkeit von Thiopental im Vergleich zu Thiobutabarbitat (Vortrag A.Doenicke: Dtsch.Pharmakologenkongress 1964) gibt also die Erklärung dafür, daß die primäre Wirkung, d.h. die Schlafzeit von Inactin^R kürzer

ist als diejenige von Pentothal[®].

Weiterhin wird Thiobutabarbitol, genauso wie es in das Gehirn, erst bei hohen Konzentrations-Verhältnis Blut/Gehirn eindringt, nur sehr wenig in die Gewebe abwandern. Es bleibt also eine ziemlich hohe Konzentration Thiobutabarbitol im Serum über mehrere Stunden erhalten. Thiopental dagegen wird wegen seiner höheren Lipoidlöslichkeit auf dem Wege des Konzentrations-Ausgleichs aus dem Gehirn über das wenig konzentrierte Blut in die noch weniger Thiopental enthaltenden Gewebe wandern. Von dort wird rückläufig nur wieder soviel ins Blut abgegeben, wieviel eben dem Blut durch den Abbau entzogen wird.

Dieser Vorgang könnte gleichzeitig ein Teil der Erklärung für die sedative Nachwirkung von Thiobutabarbitol sein. Fast alle Versuchspersonen, die Thiobutabarbitol erhalten hatten, klagten nachmittags über starke Müdigkeit, Kopfschmerzen und Unkonzentriertheit, während sie nach Thiopental-Markose zwar länger schliefen, danach aber vollkommen frisch und ausgeruht waren.

Andererseits hat das durch die Desulfurierung entstehende Butabarbitol einen stärker hypnotischen Effekt als das Desulfurierungsprodukt von Thiopental, das Pentobarbitol.

Für die Nachwirkungen, den sog. "hang-over", spielt außerdem noch die Höhe der Proteinbindung eine wesentliche Rolle. Taylor [56] fand im Kaninchen ca. 70 - 75% des gesamten Thiopentalgehalts im Plasma gebunden, und zwar völlig unabhängig von der Konzentration. Es ist bekannt, daß nur das freie, nicht das an das Protein (meist Albumin) gebundene Thiobarbiturat pharmakologisch wirksam ist.

Leider wird durch die angewandte Bestimmungs-Methode das ganze Thiobarbiturat im Serum bestimmt (also gebundener und freier Anteil), sodaß hier über die pharmakologisch wirksame Serumkonzentration keine Aussage gemacht werden kann.

Es darf aber auf Grund der Untersuchungen von Goldbaum [27], wonach mit der längeren Kette (bei Thiopental im Vergleich zu Thiobutabarbitol) ganz allgemein die Proteinbindung steigt, und der Befunde von H. Kurz, nach denen Thiobutabarbitol eine geringere Proteinbindung besitzt als Thiopental (68% bei Thiobutabarbitol gegenüber 85% bei Thiopental) [Vortrag A. Doenicke; Dtsch. Pharmakologen-Kongress 1964], angenommen werden, daß die Unterschiede der pharmakologischen wirksamen Serumkonzentrationen zwi-

Die Werte, die sich tatsächlich noch gefunden sind, als die Kurven 2, 3, 4 und 5.

In der Abb. 8 ist der Verlauf der Konzentrationen, die aus den Mittelwerten der Thiobarbiturat-Konzentrationen nach 500 mg (siehe Tabelle 7 und Abb. 3) errechneten pharmakologischen wirksamen Konzentrationen im Kurvenverlauf aufzuzeichnen. Dies setzt natürlich voraus, daß die Proteink Bindung bei allen Konzentrationen prozentual gleich ist, was aber durch Taylor [56] zumindest an Mäusen erwiesen ist.

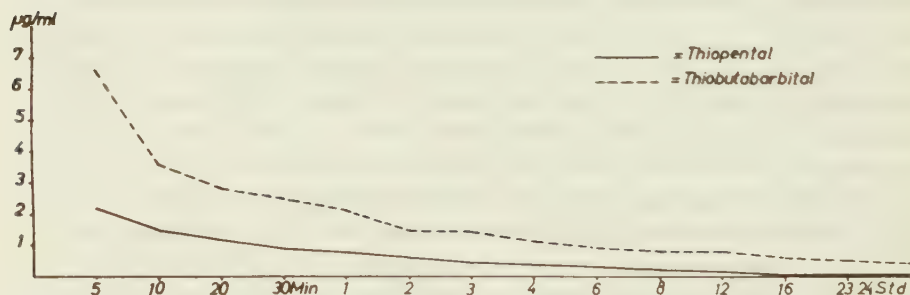


Abb. 8

Es muß noch betont werden, daß bei den vorliegenden Untersuchungen immer gleiche Mengen, nicht gleiche Wirkdosen der beiden Markotika verglichen wurden, d.h. z.B. 500 mg Thiopental entsprechen der Primärwirkung von ca. 800 mg Thiobutabarbital.

(Nach Frey [21] : Thiopental 5 Min. ED = 30 mg/kg
Thiobutabarbital 5 Min. ED = 50 mg/kg)

Bei Zugrundelegen gleicher Wirkdosen sähe dann Abb. 8 folgendermaßen aus:

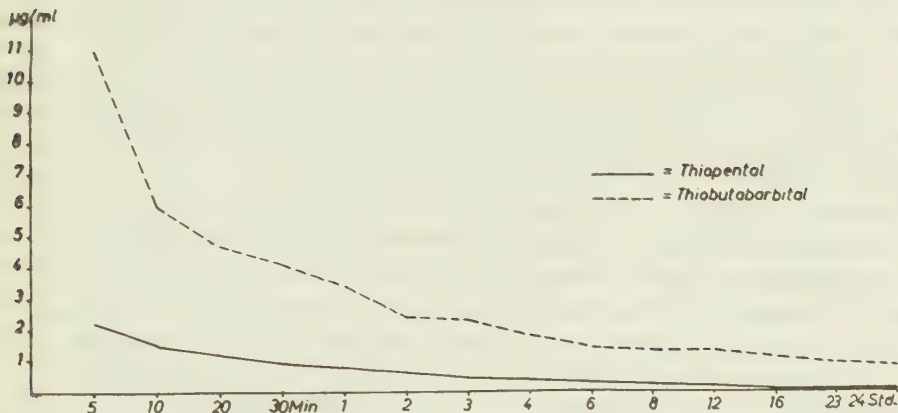


Abb. 9

Die pharmakologisch wirksamen Serumkonzentrationen wären dann bei Thiobutabarbital 4 - 5mal höher als die von Thiopental. Entsprechend wären dann auch vielfach stärkere Nachwirkungen zu erwarten.

- 2) Bei der Gruppe III zeigte sich die Serumkonzentration bei der Kombinationsnarkose Thiopental + Halothan im Vergleich zur einfachen Thiopentalnarkose im ganzen Verlauf niedriger (Abb. 5). Dieser Unterschied ist zwar nicht signifikant, jedoch kann mit Sicherheit gesagt werden, daß die Zufuhr von Halothan die Konzentration von Thiopental im Serum auf keinen Fall im Sinne einer Erhöhung oder eines langsameren Abfalls beeinflusst. Es wäre durchaus denkbar, daß durch die Veränderung der DurchblutungsgröÙe in der Peripherie unter Halothan mehr Thiopental in die besser durchbluteten Gewebe abwandern kann. Auch wäre noch zu untersuchen, ob Halothan nicht zu einer gröÙeren Lipoidlös-

lichkeit des Thiopentals führt, was wiederum eine bessere Speicherung in den Geweben zur Folge hätte. Der höhere Gehalt, insbesondere im Fett, würde dann nach etwa 10 Stunden die höhere Konzentration im Serum bedingen.

3) Seit den Untersuchungen zahlreicher Autoren über den Ort des Thiobarbiturat-Abbaus in vitro [50,40,59,10,15,42,53,12] und von H.-H.Frey [22] in vivo besteht kein Zweifel mehr, daß der Abbau sämtlicher Thiobarbiturate in der Mikrosomensubstanz und dem löslichen Zellbestandteil der Leber lokalisiert ist. Dieser Vorgang läuft enzymatisch ab und benötigt TPNH^+ , Sauerstoff, Nicotinamid und Mg^{++} . Er kann durch verschiedene Mittel entweder gehemmt oder gefördert werden.

In Gruppe IV wurde der Einfluß eines barbituratfreien Schlafmittels (siehe Anmerkung) auf die Thiopental-Konzentration im Serum untersucht. Dabei zeigte sich gegenüber der Konzentration ohne Vorbehandlung neben einer signifikanten Abnahme der Priärwirkung um 50% (siehe Abb. 7, Schlafzeiten) eine beachtliche Verminderung der Serumkonzentration in den ersten Minuten, die sich erst nach etwa 20 Minuten dem Konzentrations-Verlauf der normalen Thiopentalkurve anglich.

Schon Conney und Mitarb. [14,13] stellten bei ihren Untersuchungen über die Beeinflussbarkeit der Enzymaktivität der Leber durch Pharmaka fest, daß verschiedene Substanzen (Phenylbutazon, Aminopyron, 3,4-Benzpyren, Phenobarbital, Barbit und Orphenadrin) den fermentativen Abbau von Hexobarbital, Barbit und anderen Pharmaka erhöhten. Sie konnten auch zeigen, daß sich durch eine Vorbehandlung mit den oben erwähnten Mitteln eine Hexobarbital-Narkose verkürzen ließ. Der Mechanismus dieser Aktivierung beruht wahrscheinlich auf einer adaptiven Eiweiß- und Enzymvermehrung [Conney]. Eine vermehrte Protein-Neusynthese wurde elektronenoptisch bewiesen [47].

Anmerkung: Rebuso 

Zusammensetzung: Bromdiäthylacetylcarbamid 0,2 g
-Bromisovalerianylharnstoff 0,15 g
2-Methyl-3-(o-tolyl)-4 (3H)-chinazolinon 0,2 g
o-Benzoesäuresulfinidnatrium 0,002 g

Einen Wirkungsverlust durch beschleunigten Abbau können Arzneimittel bei wiederholter Gabe nur dann auslösen, wenn zwei Eigenschaften zusammenfallen: die aktivierende Wirkung und die Oxydierbarkeit des anderen Mittels [46].

Die Oxydierbarkeit von Thiopental ist durch den Nachweis der Seitenkettenoxydation gegeben; folglich müssen dem barbiturat-freien Schlafmittel Rebuso ⁴ ähnliche Eigenschaften zugeordnet werden, in dem Sinne, daß es die Seitenkettenoxydation von Thiopental stark fördert.

- 4) Mit der laufenden Bestimmung der Thiobarbiturat-Konzentration im Serum wurde gleichzeitig die Barbiturat-Konzentration, also das Desulfurierungsprodukt, bestimmt. Jedoch wurde die Messung im Beckman-Spektralphotometer dahingehend fehlerhaft beeinflusst, als die anfangs sehr hohe Thiobarbiturat-Konzentration den Wert der Barbiturat-Konzentration stark erhöhte. Es wurden deshalb nur die Werte der Desulfurierungsprodukte in die Arbeit aufgenommen (Tab. 3,7,9,11), die bereits an anderer Stelle papierchromatographisch gesichert sind [40,42]. Dabei zeigte sich, daß nach einer Dosis von 500 mg i.v. Desulfurierungsprodukte mit einzelnen Ausnahmen in dieser Versuchsanordnung erst ab der 6. Stunde auftraten (siehe Tab.7), im Gegensatz zu den Ergebnissen von Furano und Greene, die mit Hilfe der Gaschromatographie im Serum schon 15 Minuten nach einer Thiopental-Narkose Desulfurierungsprodukte fanden [61].

Obwohl sich ganz allgemein eine von Fall zu Fall ziemlich große Variation der Desulfurierung zeigte, ergaben sich doch einige Befunde:

Es finden sich in dieser Versuchsreihe während der ersten 24 Stunden nach Thiopentalnarkose weit öfter Desulfurierungsprodukte als nach Thiobutabarbital. Jedoch kann an Hand dieser Versuchsergebnisse keine Aussage darüber gemacht werden, ob Thiopental nach der Narkose im Körper eher desulfuriert wird als Thiobutabarbital oder umgekehrt.

Mit Sicherheit kann gesagt werden, daß die mit Rebuso behandelten Personen viel früher desulfurierten (etwa zwischen 20 Minuten und 4 Stunden post injectionem) als die unbehandelten, bei denen etwa erst ab der 8. Stunde Desulfurierungsprodukte gefunden wurden. Dies beweist wiederum (ebenso wie die o.a. Ver-

kürzung der Primärwirkung und der schnellere Abfall der Thiobarbiturat-Konzentration), daß Rebuso den fermentativen Abbau von Thiopental erhöht, also enzymaktivierend wirkt.

VI. Zusammenfassung

- 1) Zur Untersuchung des Verlaufs und der Wirkung der Serumkonzentrationen nach intravenösen Thiobarbituratnarkosen wurden an 28 Testpersonen insgesamt 74 Versuche gemacht. Bei den Narkosen wurden Thiopental bzw. Thiobutabarbital und Thiopental in Verbindung mit dem Inhalationsnarkotikum Halothan gegeben. In einer vierten Gruppe erhielten die Versuchspersonen Thiopental, jedoch nach 14-tägiger Vorbehandlung mit einem barbituratfreien Schlafmittel.
- 2) Die Konzentrationen des unveränderten Thiobarbiturats und des Barbiturats im Serum wurden photometrisch bestimmt.
- 3) Die Serumkonzentrationskurve läßt sich in drei Phasen aufteilen:
 - a) ein schneller Abfall während der ersten 20 Minuten, der durch die Verteilung und Bindung an gut durchblutete Organe bewirkt wird.
 - b) ein viel langsamerer Abfall über einige Stunden, hervorgerufen durch den Wechsel des größten Teils des Thiobarbiturats in die Fettdepots;
 - c) ein noch langsamerer Abfall über viele Stunden, bewirkt durch die Abgabe und den Abbau des Mittels.
- 4) Der Vergleich der Serumkonzentrationen erbrachte bei allen Fällen eine signifikant höhere Thiobutabarbital-Konzentration, obwohl Thiobutabarbital eine kürzere Primärwirkung hat als Thiopental. Diese kürzere Primärwirkung ist bedingt durch die höhere Lipoidlöslichkeit von Thiopental im Vergleich zu Thiobutabarbital.
- 5) Thiobutabarbital zeigt im Gegensatz zu Thiopental einen starken "hang over", der mehrere Ursachen hat:
 - a) Thiobutabarbital wandert nur sehr wenig in die Gewebe ab;
 - b) das Desulfurierungsprodukt Butabarbital hat eine stärker sedative Wirkung als das Analogon Pentobarbital
 - c) Thiopental besitzt eine stärkere Proteinbindung als Thiobutabarbital
- 6) Die Zufuhr von Halothan beeinflusst die Thiopental-Konzentration im Serum auf keinen Fall im Sinne einer Erhöhung oder eines langsameren Abfalls.

- 7) Nach 14-tägiger Vorbehandlung mit einem barbituratfreien Schlafmittel zeigte sich neben einer signifikanten Abnahme der Primärwirkung um 50% eine beachtliche Verminderung der Serumkonzentration in den ersten Minuten.
- 8) Die Desulfurierung ist ein langsamer Vorgang; es treten erst 6 Stunden nach der Narkose Desulfurierungsprodukte auf. Bei Personen, die mit einem barbituratfreien Schlafmittel vorbehandelt wurden, fanden sich schon nach 20 Minuten Desulfurierungsprodukte; hier war also das Enzymsystem durch das Schlafmittel aktiviert.

Literaturangaben

- 1)Anderson, E.G. and Magee, D.F.: Effect of feeding fat on duration of thiopental anesthesia;
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 83, 110, 1953
- 2)Anderson, E.G. and Magee, D.F.: Study of mechanism of effect of dietary fat in decreasing thiopental sleeping time;
J. Pharmacol. Exp. Ther. 117, 281, 1956
- 3)Barron, D.W. and Dundee, J.W.: The recently introduced rapidly-acting barbiturates; a review and critical appraisal in relation to thiopentone;
Brit. J. of Anaesth. 33, 81 (1961)
- 4)Block, W. und Ebigt, I.: Zum Stoffwechsel radioaktiv markierter Barbiturate und Thiobarbiturate;
II.Mitteilung: Analyse der Ausscheidungsprodukte
Arzneimittel-Forschung 10, 709, 1960
- 5)Block,W. und Ebigt, I.: Zum Stoffwechsel radioaktiv markierter Barbiturate und Thiobarbiturate;
IV.Mitteilung: Verteilung in den Organen
Arzneimittel-Forschung 10, 949, 1960
- 6)Brodie,B.B., Mark,L.C., Papper,E.M., Lief,P.A., Bernstein,E. und Rovenstine: The fate of thiopental in man and a method for its estimation in biological material;
J. Pharmacol. Exp. Therap. 98, 85 (1950)
- 7)Brodie,B.B., Bernstein,E. and Mark,C.L.:The role of body fat in limiting the duration of action of thiopental;
J. Pharmacol. Exp. Ther. 105, 421 (1952)
- 8)Brodie,B.B.: Physiological disposition and chemical fate of thiobarbiturates in the body;
Federation Proceeding: 11, 632 (1952)
- 9)Brodie,B.B., Burns,J.J., Mark,L.C., Lief,P.A., Bernstein,E. and Papper,E.M.: The fate of pentobarbital in man and dog and a method for its estimation in biological material;
J. Pharmacol. Exp. Ther. 109, 26 (1953)

- 10) Brodie, B.B., Axelrod, J., Cooper, J.R., Gaudette, L., La Du, B.N., Mitoma, C. und Udenfriend, S.: Detoxication of drugs and other foreign compounds by liver microsomes; Science 121, 603 (1955)
- 11) Brodie, B.B., Gillette, J.R., and La Du, B.N.: Enzymatic metabolism of drugs and other foreign compounds; Ann. Rev. Biochem. 27, 427 (1958)
- 12) Bush, M.T., Mazel, P. and Chambers, J.: The metabolic fate of thio-barbiturates: thiopental in man; J. Pharmacol. Exp. Therap. 134, 110, (1961)
- 13) Conney, A.H., Miller, E.C., Miller, J.A.; J. Biol. Chem. 228, 753 (1957)
- 14) Conney, A.H., Davison, C., Gastel, R., Burns, J.J.: Adaptive increases in drug-metabolizing enzymes induced by phenobarbital and other drugs; J. Pharmacol. Exp. Therap. 130, 1, (1960)
- 15) Cooper, J.R. and Brodie, B.B.: Enzymatic oxydation of pentobarbital and thiopental; J. Pharmacol. Exp. Ther. 120, 75 (1957)
- 16) Dayton, P.G., Brand, L., Taller, D., Mark, L.C.: Passage of thiopental and barbital into ocular and cerebrospinal fluids of dog; Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 107, 180 (1961)
- 17) Dietz, W. und Soehring, K.: Arch. Pharm. 290/62, 80 (1957)
- 18) Doenicke, A. und Frey, H.-H.: Beitrag zur Frage der Verkehrsfähigkeit nach ambulant durchgeführten intravenösen Kurz-narkosen; Der Anaesthesist 4, 107, (1962)
- 19) Dundee, J.W. and Riding, J.E.: A comparison of inactin and thiopentone as intravenous anaesthetics; Brit. Journal of Anaesthesia 32, 206 (1960)
- 20) Dundee, J.W.: Clinical studies of induction agents VII: A comparison of eight intravenous anaesthetics as main agents for a standard operation; Brit. J. Anaesth. 35, 784 (1963)

- 21) Frey, H.-H.: Vergleichende Untersuchungen zum Stoffwechsel intravenöser Kurznarkotika;
Arch. int. pharmacodyn. 118, 12, (1959)
- 22) Frey, H.-H., Kleinebrand, H. und Krause, D.: Untersuchungen über die Stoffwechselleistung der Leber beim Barbiturat-Abbau;
Arch. int. pharmacodyn. 121, 125 (1959)
- 23) Frey, H.-H., Doenicke, A. und Jäger, G.: Quantitative Bedeutung der Desulfurierung im Stoffwechsel von Thiobarbituraten;
Med. exp. 4, 243 (1961)
- 24) Gad, J.: Die Diäthyl-thiobarbitursäure, ihre chemischen Eigenschaften und ihr Verhalten im Organismus;
Arch. exp. Path. Pharmacol. 199, 449, (1942)
- 25) Gaudette, L.E. and Brodie, B.B.: Relationship between the lipid solubility of drugs and their oxidation by liver microsomes;
Biochemical Pharmacology 2, 89 (1959)
- 26) Goldbaum, L.R.: Determination of barbiturates. Ultraviolet spectrophotometric method with differentiation of several barbiturates;
Analytical Chemistry 24, 1604 (1952)
- 27) Goldbaum, L.R. and Smith, P.K.: The interaction of barbiturates with serum albumin and its possible relation to their disposition and pharmacological actions;
J. Pharmacol. Exp. Therap. 111, 197 (1954)
- 28) Goldstein, A. and Aronow, L.: The duration of action of thiopental and pentobarbital;
J. Pharmacol. Exp. Ther. 128, 1 (1960)
- 29) Goodman, L. and Gilman, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics;
Macmillan, New York 1941
- 30) Herman, G. and Wood, H.C.: Influence of body fat on duration of thiopental anaesthesia;
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 80, 318 (1952)

- 31) Horatz, K. und Sturzbecher, F.: Neue Hilfsmittel in der Anaesthesie;
Der Anaesthesist 1, 149 (1952)
- 32) Lienert, G.A.: Arzneim. Forsch. 7, 333 (1957)
- 33) Lundy, J.S. and Adams, R.C.: Pentothal Sodium Intravenous Anaesthesia;
Army M. Bull. 63, 90 (1942)
- 34) Maynert, E.W. and Van Dyke, H.B.: Metabolism of Barbiturates;
Pharmacol. Rev. 1, 217 (1949)
- 35) Maynert, E.W. and Van Dyke, H.B.: The metabolic fate of pentobarbital;
J. Pharmacol. Exp. Ther. 98, 174 (1950)
- 36) Maynert, E.W. and Losin, L.: The metabolism of butabarbital (butisol)
in the dog;
J. Pharmacol. Exp. Ther. 115, 275 (1955)
- 37) Plough, J.C., Waldstein, S.S., Barila, T.G. and Goldbaum, L.R.: Rate
of disappearance of thiopental from the plasma in the
dog and in man;
J. Pharmacol. Exp. Ther. 116, 486 (1956)
- 38) Price, H.L., Kornat, P.J., Safer, J.N., Conner, E.H. and Price, M.L.:
Uptake of thiopental by body tissues and its relation
to duration of narcosis;
Clin. Pharmacol. Ther. 1, 16 (1960)
- 39) Price, H.L.: Dynamic concept of distribution of thiopental in
human body;
Anaesthesiology 21, 40 (1960)
- 40) Raventos, J.: Distribution in body and metabolic fate of barbiturates;
J. Pharm. and Pharmacol. 6, 217 (1954)
- 41) Remmer, H.: Die Wirkungsweise von Hexobarbital und Thiopental in
der Kurznaarkose;
Der Anaesthesist 4, 97 (1958)
- 42) Remmer, H. und Alsleben, B.: Die Aktivierung der Entgiftung in den
Lebermikrosomen während der Gewöhnung;
Klin. Wochenschrift 36, 332 (1958)
- 43) Remmer, H.: Die Beschleunigung von enzymatischen Oxydationen in
den Lebermikrosomen unter dem Einfluß von Barbituraten;

- 44) Remmer, H.: Die Beschleunigung des Abbaus als Ursache der Gewöhnung an Barbiturate;
Die Naturwissenschaften 46, 580 (1959)
- 45) Remmer, H. und Siebert, M.: Beschleunigung des Abbaus und Adaption des ZNS während der Gewöhnung an Barbiturate;
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. und Pharmak. 240, 22 (1960)
- 46) Remmer, H., Siebert, M. und Krause, W.: Die Aktivierung des Arzneimittelabbaus durch Pharmaka;
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. und Pharmak. 240, 549 (1960)
- 47) Remmer, H. und Merker, H.-J.: Vermehrte Bildung von endoplasmatischem Reticulum in der Leberzelle unter Wirkung von Arzneimitteln;
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Path. und Pharmak. 245, 76 (1963)
- 48) Richards, R.K. and Taylor, J.D.: Some factors influencing distribution, metabolism and action of barbiturates;
A Review;
Anaesthesiology 17, 414 (1956)
- 49) Richards, R.K., Taylor, J.D. and Kueter, K.E.: Effect of nephrectomy on the duration of sleep following administration of thiopental and hexobarbital;
J. Pharmacol. a. Exp. Ther. 108, 461 (1953)
- 50) Shideman, F.E.: In vitro metabolism of barbiturates;
Fed. Proc. 11, 640 (1952)
- 51) Shideman, F.E., Gould, T.C., Winters, W.D., Peterson, R.C. and Wilner, W.K.: The Distribution and in Vivo Rate of Metabolism of Thiopental;
J. Pharmacol. a. Exp. Ther. 107, 368 (1953)
- 52) Soehring, K. und Dietz, W.: Klin. Wschr. 34, 705 (1956)
- 53) Spector, E., Wallach, D.P., Winters, W.D. and Shideman, F.E.: Metabolism of thiopental - S³⁵ by rat liver mince;
Fed. Proc. 14, 388 (1955)

- 54) Tabern, D.L. and Volwiller, E.H.: 1-Propyl and 1-allyl substituted barbituric acid;
J. Amer. Chem. Soc. 58, 1354 (1936)
- 55) Taylor, J.D., Richards, R.K. and Tabern, D.L.: Metabolism of S³⁵- Thiopental (Pentothal)
J. Pharmacol. a. Exp. Therap. 104, 63 (1952)
- 56) Taylor, J.D., Richards, R.K., Davin, J.C. and Asher, J.: Effect on Binding of Thiopental in the Nephrectomized Rabbit;
J. Pharmacol. a. Exp. Therap. 112, 40 (1954)
- 57) Weese: Dtsch. med. Wschr. 1205 (1932)
- 58) Wikler, A.: Relationship between clinical effects of barbiturates and their neurophysiological mechanisms of action;
Fed. Proc. 11, 647 (1952)
- 59) Winters, W.D., Spector, E. Wallach, D.P. and Shideman, F.E.: Metabolism of thiopental-S³⁵ and thiopental-2-C¹⁴ by a rat liver mince and identification of pentobarbital as a major metabolite;
J. Pharmacol. Exp. Ther. 114, 343 (1955)
- 60) Winters, W.D., Conrad, A., Lenartz, H.F., Blaskovics: Influence of corn oil, heparin and albumin on thiopental action in rats;
Anaesthesiology 23, 27 (1962)
- 61) Furano, Eileen S., Greene, Nicholas M.: Metabolic Breakdown of Thiopental in Man Determined by Gas Chromatographic Analysis of Serum Barbiturate Levels;
Anaesthesiology 24, 796 - 800, 1963

L e b e n s l a u f

Ich wurde am 24.12.1938 in München geboren. Vom September 1945 bis Juli 1948 besuchte ich die Volksschule in Breitbrunn am Ammersee, da meine Eltern dorthin im Krieg evakuiert wurden. Im Sommer 1948 verzogen wir nach Gräfelfing bei München, wo ich seitdem wohne. Ich trat im September 1948 in die 4.Klasse der Volksschule Gräfelfing ein, von der ich nach der 5.Klasse in die Rupprecht-Oberrealschule München überwechselte, die ich 9 Jahre lang bis zum Abitur im Juni 1959 besuchte.

Sofort nach dem Abschluß der Oberrealschule arbeitete ich vom 15.7.1959 bis 9.9.1959 im Rot-Kreuz-Krankenhaus I am Rotkreuzplatz in München als Praktikant der Krankenpflege. Im Oktober 1959 ließ ich mich an der Universität München als Student der Medizin immatrikulieren.

Nach dem zweiten Semester legte ich im Herbst 1960 an der Universität München die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Frühjahr 1962 die ärztliche Vorprüfung jeweils mit gutem Erfolg ab.

Mein Studium setzte ich ohne Unterbrechung an der Universität München fort. In den Wintersemestern 1962/63 und 1963/64 arbeitete ich als Coassistent im Präparierkurs an der Anatomie München. In der vorlesungsfreien Zeit famulierte ich im Kreiskrankenhaus Geislingen 2 Monate, im Kleinen Walsertal 1 Monat, in Tegernsee 1 Monat und in der Poliklinik München 2 Monate. Nach dem 7.Semester begann ich in der Anaesthesieabteilung der chirurgischen Poliklinik meine Doktorarbeit, die ich im Sommer 1964 zum Abschluß brachte.

